

Rec'd PCT/PTO 22 FEB 2005

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 30 JUN 2004

WIPO



PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts M30214PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07805	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 17.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 21.08.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D307/86		
Anmelder JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 26.02.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 29.06.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Seelmann, I Tel. +49 89 2399-7480 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-22 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-23 eingegangen am 16.06.2004 mit Schreiben vom 16.06.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
- ☒ Ansprüche Nr. 19-23 (industrielle Anwendbarkeit)

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
 - ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
 - ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
 - ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---------------------|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-23 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-23 |
| | Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-18 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Die Ansprüche 19-23 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V

D1: WO 02 26726 A

D2: US-A-5 925 636

Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33 (2) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche neu ist. D1 und D2 beschreiben Verbindungen mit Benzofuran Grundgerüst. Der Unterschied zum Stand der Technik besteht in der Hydrierung des Benzofuran Ringsystems und in den Substituenten.

Der nächstliegende Stand der Technik wird durch das Dokumente D1 oder D2 repräsentiert. Sie offenbaren Verbindungen mit antiviralen Eigenschaften. Der strukturelle Unterschied ist wie oben beschrieben.

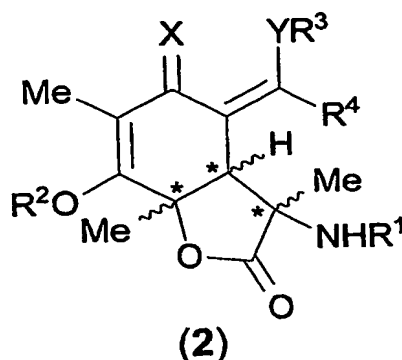
Als Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird das zur Verfügung stellen weiterer Benzofuran Derivate, die unter anderem antivirale Eigenschaften aufweisen, angesehen.

Im Hinblick auf den experimentellen Teil (insbesondere Seiten 18-22), kann angenommen werden, daß dieses Problem prinzipiell von allen Verbindungen gelöst wird, die unter die Definition in Anspruch 1 fallen.

Die in D1 und D2 offenbarten Verbindungen geben strukturell keinen Hinweis, der den Fachmann zu den gegenwärtig beanspruchten Verbindungen führen würde. Die Ansprüche der vorliegenden Anmeldung erfüllen daher die Erfordernisse des Artikels 33 (3) PCT.

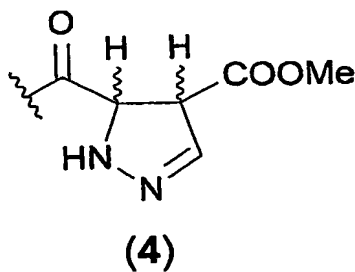
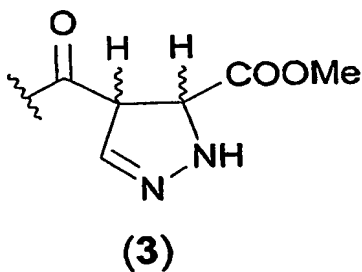
Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (2):



worin

R^1 ist ausgewählt aus: $-H$, (C_1-C_{10}) -Alkyl, wobei Alkyl gerade oder verzweigt ist, (C_3-C_{10}) -Alkenyl oder eine Acylgruppe (z.B. Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, Fumaryl, Maleyl, Succinyl usw.), wobei eventuelle freie $-COOH$ -Gruppen an dieser Acylgruppe auch in Form von Estern (z.B. eines Methylesters, $-COOMe$) vorliegen können oder R^1 gegebenenfalls auch einer der beiden heterocyclischen Acylsubstituenten (3) oder (4) sein kann



R^2 ausgewählt ist aus: $-H$, (C_1-C_{10}) -Alkyl, wobei Alkyl gerade oder verzweigt ist oder einer Acylgruppe (z.B. Formyl, Acetyl usw.);

R^3 ausgewählt ist aus: $-H$, (C_1-C_{10}) -Alkyl, wobei Alkyl gerade oder verzweigt ist oder eine Acylgruppe (z.B. Formyl, Acetyl usw.);

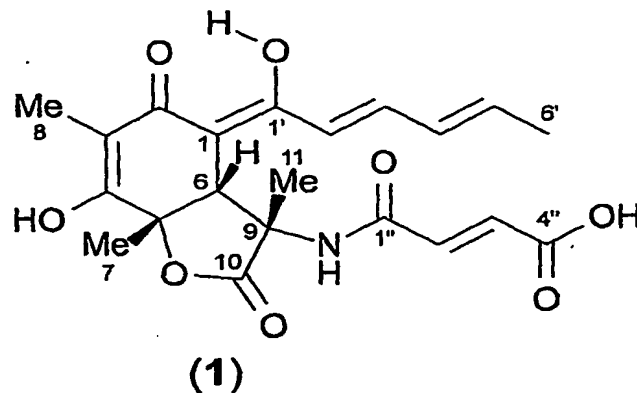
R^4 ausgewählt ist aus: (C_1-C_{10}) -Alkyl, wobei Alkyl gerade oder verzweigt ist oder (C_3-C_{10}) -Alkenyl, wobei der Alkenylrest entweder eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann;

X ausgewählt ist aus O, S, NOH oder NOR⁵, wobei R⁵ ein geradekettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl ist;

Y entweder O ist oder Y und X sind zwei miteinander verbundene N-Atome, die somit einen Pyrazolring bilden.

und wobei die Verbindung als (R,R,R)-, (R,R,S)-, (R,S,R)-, (R,S,S)-, (S,R,R)-, (S,R,S)-, (S,S,R)- und (S,S,S)-Stereoisomer vorliegen kann und pharmazeutisch verträgliche Salze oder Solvate von (2).

2. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel (1):



(Sorbicillacton A) oder Derivate davon, deren Diastereomere, sowie die entsprechenden Enantiomere und pharmazeutisch verträgliche Salze oder Solvate dieser Verbindung.

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, umfassend Züchten eines Pilzes der Gattung *Penicillium*, insbesondere *Penicillium chrysogenum*, auf an sich bekannte Weise und Isolieren mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung aus dem Kulturmedium und/oder der Pilzbiomasse.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Anzüchten des Pilzes in einem marinen Organismus, insbesondere dem marinen Schwamm *Ircinia fasciculata* (Porifera), erfolgt.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, weiterhin umfassend eine anschließende synthetische Derivatisierung der isolierten Verbindung.

6. Verfahren zur biomimetischen Synthese einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, umfassend

- a) zur Verfügung stellen von Sorbicillin und/der Derivaten davon,
- b) oxidative Dearomatisierung und anschließende Addition von Alanin oder anderen Aminosäuren und deren Analoga, und
- c) anschließende Anknüpfung von Fumarsäure oder analogen Acylresten.

7. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 zur Verwendung zur Behandlung von Erkrankungen.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 zusammen mit geeigneten Zusatz- oder Hilfsstoffen.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung in Form einer Depotsubstanz oder als Vorläufer zusammen mit einer geeigneten, pharmazeutisch verträglichen Verdünnungslösung oder Trägersubstanz vorliegt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung in einer Menge von 20 µg vorliegt.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung in einer Menge vorliegt, daß ein Konzentrationsbereich zwischen 0,3 und 3,0 µg/ml bei der Behandlung in vivo vorliegt.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere Chemotherapeutika enthält.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 12 in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Tropflösungen, Suppositorien, Injektions- oder Infusionszubereitungen zur peroralen, rektalen oder parenteralen Verwendung.

14. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Tumor- und/oder Viruserkrankungen und/oder zur

Behandlung von Entzündungszuständen.

15. Verwendung nach Anspruch 14 in Form einer Depotsubstanz oder als Vorläufer zusammen mit einer geeigneten, pharmazeutisch verträglichen Verdünnungslösung oder Trägersubstanz.

16. Verwendung nach Anspruch 14 oder 15 zur Behandlung von HIV-1 in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,3 und 3,0 µg/ml.

17. Verwendung nach Anspruch 14 oder 15 zur Behandlung von Entzündungen in einer Konzentration von 2 µg/ml.

18. Verwendung nach Anspruch 14 oder 15 zur Behandlung der Ödembildung in einer Menge von 20 µg.

19. Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, ausgewählt aus Tumor- und/oder Viruserkrankungen und/oder Entzündungszuständen, umfassend Verabreichen einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 8 bis 13.

20. Verfahren nach Anspruch 19, umfassend Verabreichen der pharmazeutischen Zusammensetzung in Form einer Depotsubstanz oder als Vorläufer zusammen mit einer geeigneten, pharmazeutisch verträglichen Verdünnungslösung oder Trägersubstanz.

21. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, wobei die Viruserkrankung eine HIV-1 ist, und die Verbindung in einem Konzentrationsbereich zwischen 0,3 und 3,0 µg/ml verabreicht wird.

22. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, wobei eine Entzündung behandelt wird, und die Verbindung in einer Konzentration von 2 µg/ml verabreicht wird.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 22, wobei eine Ödembildung behandelt wird, und die Verbindung in einer Menge von 20 µg verabreicht wird.